

• 论 著 •

食管鳞状细胞癌患者血清 miR-1246、miR-146a 表达水平与预后和细胞免疫功能的关系研究*

徐 超,徐 珊,窦 燕,闫玲新,闫 茹

河北省邯郸市中心医院消化科,河北邯郸 056001

摘 要:目的 探讨食管鳞状细胞癌(ESCC)患者血清微小 RNA(miR)-1246、miR-146a 表达水平与预后和细胞免疫功能的关系,分析 miR-1246、miR-146a 预测 ESCC 患者预后的价值。方法 选择 2017 年 2 月至 2019 年 1 月该院收治的 91 例 ESCC 患者(ESCC 组)和 90 例体检健康者(对照组)作为研究对象。采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检测血清 miR-1246、miR-146a 表达水平。比较不同临床病理特征和细胞免疫功能的 ESCC 患者血清 miR-1246、miR-146a 表达水平差异,分析 miR-1246、miR-146a 表达与 ESCC 患者预后的关系以及 miR-1246、miR-146a 预测 ESCC 患者预后的价值。结果 ESCC 组血清 miR-1246 表达水平高于对照组,miR-146a 表达水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.001$)。TNM 分期为Ⅲ期、 $CD4^+/CD8^+$ 降低者 miR-1246 表达水平高于 TNM 分期为Ⅰ~Ⅱ期、 $CD4^+/CD8^+$ 正常患者,差异有统计学意义($P<0.001$); miR-146a 表达水平低于 TNM 分期为Ⅰ~Ⅱ期、 $CD4^+/CD8^+$ 正常患者,差异有统计学意义($P<0.001$)。miR-1246 与 $CD4^+/CD8^+$ 呈负相关($r=-0.752, P<0.05$),miR-146a 与 $CD4^+/CD8^+$ 呈正相关($r=0.775, P<0.05$),miR-1246 与 miR-146a 呈负相关($r=-0.801, P<0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示高 miR-1246 表达组、低 miR-146a 表达组生存率低于低 miR-1246 表达组、高 miR-146a 表达组,差异有统计学意义($P<0.05$)。受试者工作特征曲线分析结果显示 miR-1246 和 miR-146a 联合检测预测 ESCC 患者预后的曲线下面积为 0.824(95%CI:0.731~0.906),高于 miR-1246、miR-146a 单独检测的 0.754(95%CI:0.574~0.991)、0.713(95%CI:0.549~0.926)。结论 血清 miR-1246 高表达、miR-146a 低表达与 ESCC 患者细胞免疫功能降低、恶性进展和不良预后有关,且 miR-1246、miR-146a 联合检测可作为 ESCC 患者预后评估的辅助手段。

关键词:食管鳞状细胞癌; 血清微小 RNA-1246; 血清微小 RNA-146a; 预后; 细胞免疫

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.06.010

中图法分类号:R735.1

文章编号:1673-4130(2022)06-0683-05

文献标志码:A

Relationship between serum miR-1246, miR-146a expression levels and prognosis and cellular immune function in patients with esophageal squamous cell carcinoma*

XU Chao, XU Shan, DOU Yan, YAN Lingxin, YAN Ru

Department of Gastroenterology, Handan Central Hospital of Hebei Province, Handan, Hebei 056001, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the expression levels of serum microRNA (miR)-1246, miR-146a and prognosis and cellular immune function in patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC), and to analyze the prognostic value of miR-1246 and miR-146a in patients of ESCC. **Methods** Ninety one cases of patients with ESCC (ESCC group) who were treated in this hospital of from February 2017 to January 2019 and during the same period 90 cases of healthy volunteers (control group) in this hospital were selected as the research objects. Real time fluorescent quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) was used to detect the expression of serum miR-1246 and miR-146a. The expression of miR-1246 and miR-146a in patients with ESCC with different clinicopathological features and cellular immune function were compared, the relationship between the expression of miR-1246, miR-146a and the prognosis of patients with ESCC were analyzed, the value of miR-1246 and miR-146a in predicting the prognosis of patients with ESCC were analyzed. **Results** The expression of serum miR-1246 in the ESCC group were higher than that in the control group, and the expression of miR-146a were lower than that in the control group, the differences

* 基金项目:河北省邯郸市科学技术研究与发展计划项目(19422083009-32)。

作者简介:徐超,女,副主任医师,主要从事消化道早期肿瘤方面的研究。

本文引用格式:徐超,徐珊,窦燕,等.食管鳞状细胞癌患者血清 miR-1246、miR-146a 表达水平与预后和细胞免疫功能的关系研究[J].国际检验医学杂志,2022,43(6):683-687.

were statistically significant ($P<0.001$). The expression of miR-1246 in patients with TNM was stage III and $CD4^+/CD8^+$ decreased were higher than that in patients with TNM was stage I – II and $CD4^+/CD8^+$ normal patients, the differences were statistically significant ($P<0.001$), and the expression of miR-146a were lower than that in patients with TNM was stage I – II and $CD4^+/CD8^+$ normal patients, the differences were statistically significant ($P<0.001$). MiR-1246 were negatively correlated with $CD4^+/CD8^+$ ($r=-0.752, P<0.05$), miR-146a were positively correlated with $CD4^+/CD8^+$ ($r=0.775, P<0.05$), miR-1246 were negatively correlated with miR-146a ($r=-0.801, P<0.05$). Kaplan-Meier survival curve analysis showed that the survival rate of high miR-1246 expression group and low miR-146a expression group were lower than that of low miR-1246 expression group and high miR-146a expression group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The results of receiver operating characteristic curve analysis showed that the area under the curve of combined detection of miR-1246 and miR-146a in predicting the prognosis of patients with ESCC were 0.824 (95%CI: 0.731–0.906), which were higher than 0.754 (95%CI: 0.574–0.991), 0.713 (95%CI: 0.549–0.926) of predicted by miR-1246, miR-146a alone. **Conclusion** High expression of serum miR-1246 and low expression of serum miR-146a are associated with decreased cellular immune function, malignant progression and poor prognosis in patients with ESCC, and the combined detection of miR-1246 and miR-146a may be used as an auxiliary means to evaluate the prognosis of patients with ESCC.

Key words: esophageal squamous cell carcinoma; miR-1246; miR-146a; prognosis; cellular immune

食管鳞状细胞癌(ESCC)是食管癌最常见的组织学类型,是中国第四大恶性肿瘤,多数患者确诊时已处于晚期,肿瘤恶性程度高,病死率高^[1-2]。恶性肿瘤的发生与免疫失衡存在密切关系,免疫功能低下可导致肿瘤细胞逃避免疫监视和免疫细胞杀伤作用,引起肿瘤细胞恶性增殖、侵袭或转移^[3]。微小 RNA(miR)是一种小型非编码调控 RNA 分子,转录后调控宿主基因表达,参与各种生物过程,包括肿瘤的发生、进展和转移以及肿瘤免疫调节^[4]。miR-1246 是一种由突变 p53 衍生的外泌体,可介导肿瘤细胞和巨噬细胞之间的通信传导,对肿瘤相关巨噬细胞进行免疫调节,发挥免疫抑制作用和癌基因作用^[5]。miR-146a 是免疫反应的关键调控因子,可调节 T 淋巴细胞增殖及其细胞因子表达,参与癌症发展^[6]。miR-1246、miR-146a 是否参与 ESCC 肿瘤免疫调节尚不清楚,且 miR-1246、miR-146a 与 ESCC 患者预后关系的报道并不多见。本研究以此为切入点,拟探讨血清 miR-1246、miR-146a 与 ESCC 患者细胞免疫功能和预后的关系及其预测 ESCC 患者预后的价值,旨在为临床 ESCC 的个性化诊疗和预后评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 2 月至 2019 年 1 月本院收治的 91 例 ESCC 患者为 ESCC 组,其中男 47 例,女 44 例;年龄 53~71 岁,平均(66.26±4.12)岁;肿瘤最大径 2~7 cm,平均(4.62±1.36)cm;肿瘤部位:颈段及胸上段 42 例,胸中段 49 例;分化程度:低中分化 53 例,高分化 38 例;TNM 分期: I ~ II 期 57 例, III 期 34 例。TNM 分期参照文献[7]。纳入标准:(1)均进行胸腔镜食管癌切除术和淋巴结清扫术,术后组织病理学检查证实为 ESCC;(2)采集血标本前未接受任何形式的治疗;(3)临床资料完整;(4)患者均知情

且签署同意书。排除标准:(1)合并其他部位恶性肿瘤、血液系统疾病;(2)坏死癌灶取材标本;(3)合并免疫系统疾病;(4)随访失访者。另选择同期于本院进行健康体检的 90 例体检健康者为对照组,男 49 例,女 41 例;年龄 52~71 岁,平均(65.97±4.13)岁。两组年龄、性别比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究获得本院伦理委员会批准。

1.2 主要试剂和仪器 TRIzol 试剂盒(美国 Invitrogen 公司), M-MLV 逆转录酶(Epicentre 公司), CFX96 实时荧光 PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司), RPM1-1640 培养液(杭州吉诺生物医药技术有限公司), CD4 单克隆抗体、CD8 单克隆抗体(武汉艾美捷科技有限公司), 羊抗兔 IgG Alexa Fluor 488b 标记(上海富衡生物科技有限公司), EPICS-XL 流式细胞仪(美国 COULTER 公司)。

1.3 方法

1.3.1 miR-1246、miR-146a 检测 ESCC 患者确诊后未治疗前以及对对照组于体检当日采集肘静脉血 3 mL,自然凝固后以 3 000 r/min 的速度离心 10 min 后取上清液,加入 10 cm²/mL 比例 TRIzol 法提取总 RNA。采用 M-MLV 逆转录酶将 RNA 逆转录为 cDNA。取 2 μL cDNA 样品加入实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)体系,采用 RT-qPCR 检测 miR-1246、miR-146a 表达水平,反应条件:95 ℃预变性 10 min,95 ℃变性 10 s,60 ℃退火 20 s,72 ℃延伸 10 s, 40 个循环。引物由金唯智生物科技有限公司设计和合成,序列如下,miR-1246 上游:5'-CCU GCU CCA AAA AUC CAU U-3';下游:5'-UUG UAC UAC ACA AAA GUA CUG-3'。miR-146a 上游:5'-CGG CGG TGA GAA CTG AAT TCC A-3';下游:5'-GTG CAG GGT CCG AGG T-3'。GADPH 上游:5'-

TGA CGT GCC GCC TGG AGA AAC-3';下游:5'-CCG GGC ATC GAA GGT GGA AGA G-3'。采用熔解曲线分析法进行 RT-qPCR 后产物分析,共做 3 次平行试验。以 GADPH 为内参,2^{-ΔΔCt} 计算 miR-1246、miR-146a 在各组相对表达量。

1.3.2 细胞免疫功能检测 ESCC 患者于确诊后未治疗前,对照组于体检当日采集清晨空腹静脉血 3 mL 注于抗凝试管,经 EDTA 抗凝后稀释,加入 100 μL RPM1-1640 培养液混匀,置入含 5%CO₂ 培养箱内 37 ℃ 温度下培养 5 h。取出后加入 CD4-PerCP 单克隆抗体、CD8-PerCP 单克隆抗体,室温避光孵育 30 min,加入 2 mL 红细胞 lysis Buffer 混匀后室温下避光孵育 10 min,以 3 000 r/min 的速度离心 5 min,弃上清液,2 mL 磷酸盐缓冲液洗涤,再次离心洗涤,加入 500 μL 磷酸盐缓冲液重悬细胞,制成外周血单个核细胞液悬液,密度至 1×10⁴ 个/毫升。流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群 CD4⁺、CD8⁺ 占比,计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。CD4⁺/CD8⁺ 参考值为 1.3~2.0^[8],低于参考值下限为 CD4⁺/CD8⁺ 降低。

1.4 随访 所有患者定期电话或微信随访,中位随访时间为 24(12~36)个月,随访截止时间为 2020 年 2 月,统计随访期间生存情况。生存时间定义为确诊日期到死亡或随访结束日期。

1.5 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析。计量资料经 K-S 检验符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验。采用 Pearson 相关分析 miR-1246、miR-146a 表达水平与 CD4⁺/CD8⁺ 相关性,Kaplan-Meier 法绘制不同 miR-

1246、miR-146a 表达水平下 ESCC 患者生存曲线,Log-Rank 检验生存率的差异。受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-1246、miR-146a 预测 ESCC 患者预后的价值,预后不良定义为随访期间死亡。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 miR-1246、miR-146a 表达水平对比 ESCC 组血清 miR-1246 表达水平高于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.001),miR-146a 表达水平低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.001),见表 1。

2.2 不同临床病理特征、细胞免疫功能 ESCC 患者血清 miR-1246、miR-146a 表达水平比较 TNM 分期为Ⅲ期、CD4⁺/CD8⁺ 降低患者血清 miR-1246 表达水平高于 TNM 分期为Ⅰ~Ⅱ期、CD4⁺/CD8⁺ 正常患者,差异有统计学意义(*P* < 0.001),miR-146a 表达水平低于 TNM 分期为Ⅰ~Ⅱ期、CD4⁺/CD8⁺ 正常患者,差异有统计学意义(*P* < 0.001);不同年龄、性别、肿瘤最大径、肿瘤部位、分化程度患者 miR-1246、miR-146a 表达水平比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 2。

表 1 ESCC 组与对照组 miR-1246、miR-146a 表达水平差异($\bar{x} \pm s$)

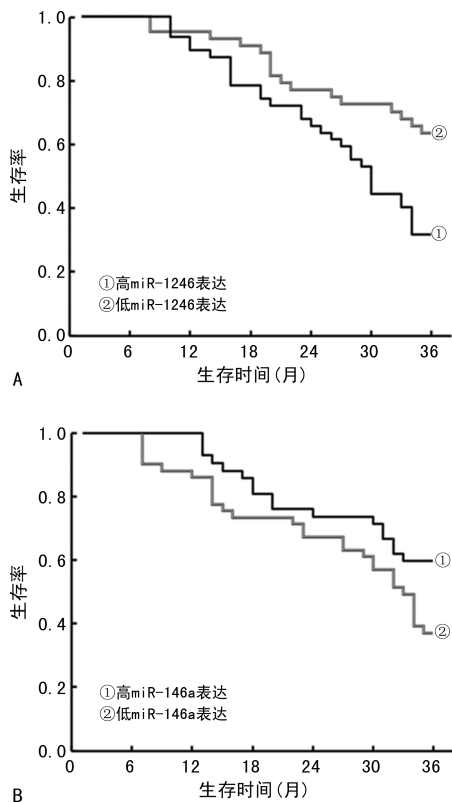
组别	<i>n</i>	miR-1246	miR-146a
ESCC 组	91	1.52±0.53	0.39±0.11
对照组	90	0.61±0.37	1.02±0.29
<i>t</i>		14.578	19.376
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 2 不同临床病理特征、细胞免疫功能 ESCC 患者血清 miR-1246、miR-146a 表达水平的比较($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征和细胞免疫功能	<i>n</i>	miR-1246	<i>t</i>	<i>P</i>	miR-146a	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)							
<60	32	1.50±0.42	0.293	0.770	0.41±0.07	1.635	0.106
≥60	59	1.53±0.49			0.38±0.09		
性别							
男	47	1.52±0.47	0.102	0.919	0.40±0.07	1.781	0.078
女	44	1.51±0.46			0.37±0.09		
肿瘤最大径(cm)							
≥5	41	1.54±0.48	0.405	0.687	0.40±0.08	1.108	0.271
<5	50	1.50±0.46			0.38±0.09		
肿瘤部位							
颈段及胸上段	42	1.51±0.43	0.213	0.832	0.38±0.08	1.112	0.269
胸中段	49	1.53±0.46			0.40±0.09		
分化程度							
低中分化	53	1.55±0.46	0.742	0.460	0.38±0.09	1.641	0.104
高分化	38	1.48±0.42			0.41±0.08		
TNM 分期							
Ⅰ~Ⅱ期	57	1.39±0.31	5.485	<0.001	0.43±0.06	12.708	<0.001
Ⅲ期	34	1.73±0.24			0.32±0.02		
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 降低							
是	55	1.76±0.19	16.840	<0.001	0.33±0.04	26.571	<0.001
否	36	1.15±0.13			0.48±0.01		

2.3 血清 miR-1246、miR-146a 表达水平与 CD4⁺/CD8⁺ 相关性分析 miR-1246 表达水平与 CD4⁺/CD8⁺ 呈负相关($r = -0.752, P < 0.05$), miR-146a 表达水平与 CD4⁺/CD8⁺ 呈正相关($r = 0.775, P < 0.05$), miR-1246、miR-146a 表达水平之间呈负相关($r = -0.801, P < 0.05$)。

2.4 不同 miR-1246、miR-146a 表达水平 ESCC 患者预后比较 随访期间, ESCC 患者中 43 例(47.25%)存活, 48 例(52.75%)死亡。根据 miR-1246、miR-146a 表达水平的均值将患者分为高 miR-1246 表达组(miR-1246 ≥ 1.52 , 47 例)、高 miR-146a 表达组(miR-146a ≥ 0.39 , 42 例)、低 miR-1246 表达组(miR-1246 < 1.52 , 44 例)、低 miR-146a 表达组(miR-146a < 0.39 , 49 例)。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示高 miR-1246 表达组、低 miR-146a 表达组患者生存率分别为 31.91%(15/47)、36.73%(18/49), 低于低 miR-1246 表达组、高 miR-146a 表达组的 63.64%(28/44)、59.52%(25/42), 差异有统计学意义($\chi^2 = 9.683, 4.384, P = 0.002, 0.036$), 见图 1。



注: A 为不同 miR-1246 表达水平的患者生存曲线分析; B 为不同 miR-146a 表达水平的患者生存曲线分析。

图 1 不同 miR-1246、miR-146a 表达水平 ESCC 患者的生存曲线

2.5 miR-1246、miR-146a 预测 ESCC 患者预后的价值分析 ROC 曲线分析 miR-1246、miR-146a 单独检测预测 ESCC 患者预后的截断值为 1.12、0.49, 曲线下面积(AUC)分别为 0.754、0.713, 灵敏度分别为 75.00%、72.20%, 特异度分别为 76.40%、70.40%,

约登指数分别为 0.514 0、0.426 0, miR-1246、miR-146a 联合检测预测 ESCC 患者预后的 AUC 为 0.824, 灵敏度为 81.70%, 特异度为 80.20%, 约登指数为 0.629 0, 均高于 miR-1246、miR-146a 单独预测。见表 3 和图 2。

表 3 miR-1246、miR-146a 单独和联合检测预测 ESCC 患者预后效能

指标	AUC(95%)	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数
miR-1246	0.754(0.574~0.991)	1.12	75.00	76.40	0.514 0
miR-146a	0.713(0.549~0.926)	0.49	72.20	70.40	0.426 0
miR-1246+miR-146a	0.824(0.731~0.906)	—	81.70	80.20	0.629 0

注: —表示无数据。

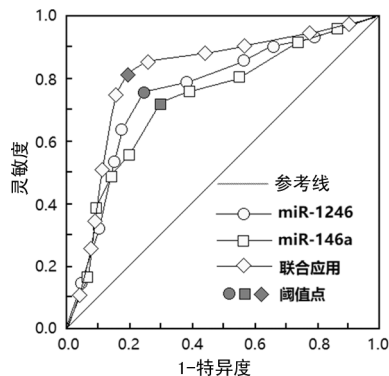


图 2 miR-1246、miR-146a 单独和联合检测预测 ESCC 患者预后的 ROC 曲线

3 讨论

免疫系统是人体最重要的防御系统, 在调节肿瘤生长过程中起着重要的作用, 如果免疫系统受到抑制, 肿瘤细胞可逃避免疫监视, 发生免疫逃逸, 导致肿瘤恶性增殖、侵袭和转移^[9]。T 淋巴细胞是免疫细胞中最重要的组成部分, 在维持机体免疫功能、杀伤肿瘤细胞方面发挥重要作用, ESCC 患者 T 淋巴细胞亚群平衡存在异常^[10]。miR 是一类非编码小分子 RNA, 通过特异性识别靶 mRNA 3' 非编码区降解靶 mRNA、抑制 mRNA 翻译, 在转录后调控多种基因表达, 参与细胞生长分化、免疫调节、肿瘤发生和进展等过程^[11]。

本研究发现 miR-1246 在 ESCC 血清中表达上调, TNM 分期为 III 期的患者 miR-1246 表达水平高于 TNM 分期为 I ~ II 期患者, 说明 miR-1246 表达与 ESCC 患者 TNM 分期有关。丁元杰等^[12]筛选 ESCC 差异表达 miR, 发现 miR-1246 存在明显表达异常, 与 ESCC 发生、发展有关。另有研究显示糖原合成酶激酶 3 β 是关键丝/苏氨酸蛋白激酶, 通过作用于 Wnt/ β -链蛋白、磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B、Hedgehog 信号通路调节细胞增殖分化、存活和凋亡, miR-1246 直接靶向调控糖原合成酶激酶 3 β 促进食管癌转移^[13]。本研究中 miR-1246 在 CD4⁺/CD8⁺ 降低患者中表达

水平升高,miR-1246 与 CD4⁺/CD8⁺ 呈负相关,说明 miR-1246 过表达可抑制 T 淋巴细胞功能,降低抗肿瘤免疫反应,提示 miR-1246 可能通过调控肿瘤免疫,促使肿瘤细胞逃逸导致肿瘤进展。COOKS 等^[5]报道显示 miR-1246 作为 p53 家族的一个靶点,可促使肿瘤相关巨噬细胞招募外周血单核细胞,抑制肿瘤免疫微环境,促使肿瘤进展。

本研究发现 miR-146a 表达缺失与 ESCC 恶性侵袭转移行为有关,miR-146a 表达水平与 CD4⁺/CD8⁺ 呈正相关,提示 miR-146a 缺失可能抑制 T 淋巴细胞增殖分化,降低对肿瘤细胞的杀伤力,提高肿瘤进展的风险。miR-146a 是免疫应答的重要调节因子,通过抑制辅助性 T 细胞分化所需的转录激活因子 1,抑制干扰素- γ 介导的辅助性 T 细胞应答,对辅助性 T 细胞发挥负调控作用^[14],miR-146a 还可调节肿瘤细胞增殖凋亡、新生血管形成,介导肿瘤细胞与巨噬细胞信号转导,改变肿瘤微环境^[15-16]。MASTROIANNI 等^[17]研究结果显示 miR-146a 通过信号转导与转录激活因子 1/干扰素- γ 轴影响程序性细胞死亡受体 1 水平,程序性细胞死亡受体 1 是适应性和先天免疫应答的抑制剂,可诱导肿瘤反应性细胞毒性 T 细胞功能衰竭,参与肿瘤细胞的免疫逃逸。本研究发现 miR-1246 与 miR-146a 表达水平呈负相关,提示两者可能在 ESCC 发病中发挥相互抑制作用,破坏肿瘤免疫微环境,抑制机体抗肿瘤免疫反应,促使癌症进展。

通过随访发现 miR-1246 高表达、miR-146a 低表达与 ESCC 患者低生存率有关,miR-1246、miR-146a 联合检测预测 ESCC 患者预后具有较高效能,提示 miR-1246、miR-146a 可能成为 ESCC 患者预后评估的辅助指标,二者联合检测可为 ESCC 患者预后评估提供更可靠的参考。

综上所述,miR-1246、miR-146a 均参与 ESCC 发病和肿瘤免疫调节过程,因此本研究选择 miR-1246、miR-146a 两者指标进行探讨分析,结果发现 miR-1246 与 miR-146a 可能相互抑制调控肿瘤免疫反应参与 ESCC 进展和不良预后。miR-1246、miR-146a 联合检测可作为 ESCC 患者预后评估的辅助手段。

参考文献

- [1] LIN Y, TOTSUKA Y, HE Y, et al. Epidemiology of esophageal cancer in Japan and China[J]. J Epidemiol, 2013, 23(4): 233-242.
- [2] CHENG Y F, CHEN H S, WU S C, et al. Esophageal squamous cell carcinoma and prognosis in Taiwan[J]. Cancer Med, 2018, 7(9): 4193-4201.
- [3] CHEN C H, LU Y S, CHENG A L, et al. Disparity in

- Tumor Immune Microenvironment of Breast Cancer and Prognostic Impact: Asian Versus Western Populations[J]. Oncologist, 2020, 25(1): e16-e23.
- [4] 罗和生, 万一圆, 黄晓东. 微小 RNA 在恶性肿瘤诊断与治疗中的研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2018, 35(12): 1134-1138.
- [5] COOKS T, PATERAS I S, JENKINS L M, et al. Mutant p53 cancers reprogram macrophages to tumor supporting macrophages via exosomal miR-1246[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 771.
- [6] KHORRAMI S, ZAVARAN HOSSEINI A, MOWLA S J, et al. MicroRNA-146a induces immune suppression and drug-resistant colorectal cancer cells[J]. Tumour Biol, 2017, 39(5): 1010428317698365.
- [7] 方文涛. 通过食管癌 TNM 新分期(第八版)解读 2017 年 NCCN 食管鳞癌诊疗指南[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(10): 1122-1126.
- [8] 马兴铭, 丁剑冰. 医学免疫学[M]. 北京: 清华大学出版社, 2013: 125.
- [9] LIN C W, XIE J, ZHANG D, et al. Immunity against cancer cells may promote their proliferation and metastasis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(1): 426-431.
- [10] 郝斌, 耿霞, 高存, 等. Th17/Treg 平衡失调与食管鳞状细胞癌浸润转移的相关性[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2012, 19(2): 206-209.
- [11] 张文. miR-205 在肿瘤中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(12): 1512-1515.
- [12] 丁元杰, 马箭, 郭旭东, 等. 食管鳞癌患者血清差异表达 miRNAs 的筛选[J]. 山东医药, 2018, 58(15): 1-4.
- [13] 王明, 夏彦民, 王文辰, 等. miR-1246 通过靶向 GSK3 β 促进食管癌转移的机制[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(9): 1369-1374.
- [14] TESTA U, PELOSI E, CASTELLI G, et al. MiR-146 and miR-155: Two Key Modulators of Immune Response and Tumor Development[J]. Noncoding RNA, 2017, 3(3): 22.
- [15] YANG S S, MA S, DOU H, et al. Breast cancer-derived exosomes regulate cell invasion and metastasis in breast cancer via miR-146a to activate cancer associated fibroblasts in tumor microenvironment[J]. Exp Cell Res, 2020, 391(2): 111983.
- [16] 王湘芸, 陈杨, 施晓倩, 等. 非小细胞肺癌患者血清 miR-146a、miR-141 的表达及临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(12): 2283-2286.
- [17] MASTROIANNI J, STICKEL N, ANDRLOVA H, et al. MiR-146a Controls Immune Response in the Melanoma Microenvironment[J]. Cancer Res, 2019, 79(1): 183-195.

(收稿日期: 2021-09-02 修回日期: 2021-11-21)